

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR DERMATOLOGIE
Prof. Dr. Mark Berneburg
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

IMPACT OF A PH 5 OIL-IN-WATER (O/W) EMULSION
ON SKIN SURFACE PH

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Theresa Fürtjes

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: *Priv.-Doz. Dr. Stephan Schreml*

2. Berichterstatter: *Priv.-Doz. Dr. Frank Haubner*

Tag der mündlichen Prüfung: 06.02.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
1.1. Einleitung	4
1.2. Methoden.....	5
1.3. Ergebnisse	7
1.4. Diskussion	7
1.5. Anhang	10
1.6. Literatur	13
2. Publikation.....	15
3. Danksagung	21

1. Zusammenfassung

1.1. Einleitung

Die Haut gilt als das größte Organ des Menschen und bildet die Grenze zwischen dem Körperinneren und der Umwelt. Sie schützt den Körper vor mechanischen Reizen, dem Eindringen pathogener Keime und anderer chemischer wie physikalischer Schadstoffe, Flüssigkeitsverlust und Austrocknung. Der pH-Wert der Hautoberfläche (pH_{ss}: pH skin surface) des Menschen liegt im sauren Bereich. Von der sauren Oberfläche aus betrachtet, besteht ein Gradient hin zu neutralen pH-Werten, welcher sich durch das gesamte Stratum Corneum der Epidermis bis in dessen tiefe Schichten zieht [1, 2]. Schon 1928 wurde eine Korrelation zwischen dem sauren pH-Wert und der bakteriellen Besiedelung der menschlichen Haut festgestellt und von Schade und Marchionini der Begriff „Säureschutzmantel“ etabliert [3]. Mittlerweile ist bekannt, dass der saure pH-Wert nicht nur für die antimikrobielle Abwehr, sondern auch für andere Haut-Funktionen wie Wundheilung, Regulation der Permeabilität der Hautbarriere und Aufrechterhaltung eines intakten Stratum Corneums entscheidend ist [4–9]. Im Alltag ist die Haut regelmäßig durch Wasch- und Reinigungsvorgänge belastet. Das Waschen der Haut mit Wasser und Seife führt zu einer Alkalisierung der Hautoberfläche [10]. Durch körpereigene Regulationsmechanismen kommt es nur langsam wieder zu einer Regeneration der pH-Werte zurück in den optimalen sauren Bereich [7, 11]. Eine Erhöhung des pH_{ss} kann sich negativ auf die Gesundheit der Haut auswirken; verschiedene Hautkrankheiten wie zum Beispiel atopische Dermatitis, Akne, Ichthyosen und Pilzinfektionen scheinen mit erhöhten pH-Werten der Haut assoziiert zu sein [6, 10, 12, 13]. Eine Beschleunigung der Regeneration sowie eine grundsätzliche Stabilisierung des pH-Werts könnte demnach die allgemeine Gesundheit und Funktionstüchtigkeit der Haut verbessern. Die Erkenntnisse über die Bedeutung des sauren pH-Werts der Haut haben in den vergangenen Jahren zur Entwicklung saurer Hautreinigungs- und Hautpflegeprodukte geführt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Wirksamkeit solcher Produkte am Beispiel einer Öl-in-Wasser (O/W) Emulsion mit einem pH-Wert von 5,0 untersucht. Es sollte geprüft werden, ob es durch die Anwendung der Emulsion zu einer schnelleren Regeneration des pH_{ss} nach stattgehabter Alkalisierung kommt und ob eine regelmäßige Anwendung einen stabilisierenden Effekt auf den pH_{ss} hat.

1.2. Methoden

Entsprechend der genannten Fragestellung wurden zwei Experimente entwickelt, welche dann nacheinander in zwei Versuchsreihen mit jeweils zehn weiblichen Probandinnen durchgeführt wurden. Bei den Probandinnen handelte es sich um zwanzig junge gesunde Frauen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren. Die Gruppe der Probandinnen wurde bewusst so homogen wie möglich gehalten, um bei der vorgesehenen begrenzten Anzahl mögliche systematische Verzerrungen durch Unterschiede im Geschlecht, Alter oder Gesundheitszustand zu vermeiden. Zur nicht-invasiven pH-Messung auf der Hautoberfläche der Probandinnen wurde die von unserer Arbeitsgruppe entwickelte Methode zur zweidimensionalen Darstellung der pH-Werte mittels lumineszenz-basierter Sensor-Folien angewandt [14, 15]. Dazu wurden in Ringerlösung eingelegte pH-Sensorfolien ohne Druck langsam mit einer Pinzette auf die Haut aufgelegt, sodass sich diese über Adhäsionskräfte ohne Bildung von Luftblasen an die Hautoberfläche anpassen konnten. Mit einer Kamera wurden anschließend Bilder im RGB Farbmodus von den Folien aufgenommen und mit Hilfe einer Bildverarbeitungssoftware Pseudofarbenbilder von der pH-Wertverteilung generiert (**Abb. 1**). Hierzu kam ein ratiometrisches Referenzierungsverfahren basierend auf den RGB-Kanälen zum Einsatz, das die Arbeitsgruppe vor einigen Jahren entwickelt hat [15]. Aus diesen Bildern wurden 100 x 100 Pixel umfassende Interessensbereiche ausgewählt und zur Berechnung der pH-Mittelwerte benutzt.

Im ersten Experiment sollte die Wirkung der pH 5 O/W Emulsion auf die Regeneration des pH-Werts bei deutlich erhöhten Ausgangswerten untersucht werden. Da sich in der einschlägigen Literatur keine bereits etablierte konkrete Anleitung zur systematischen Alkalisierung der menschlichen Haut finden ließ, musste zuerst eine effektive reproduzierbare Alkalisierungsmethode entwickelt werden. Dazu wurde ein entsprechendes Waschprotokoll zur Alkalisierung erstellt.

Der Ablauf der ersten Versuchsreihe gestaltete sich dementsprechend wie folgt: Nachdem der jeweilige normale Ausgangs-pH-Wert der Probandinnen gemessen worden war, wuschen sie sich für zwanzig Minuten beide volaren Unterarme mit einem Seifenstück unter laufendem ca. 37-39 °C warmem Leitungswasser, wobei die Arme wiederholt für fünfzehn Sekunden abgewaschen und anschließend eine Minute lang im steten Wechsel eingeseift wurden. Nach dem Waschvorgang wurde erneut der pH-Wert gemessen. Die Messungen erfolgten pro Arm jeweils an drei verschiedenen Stellen im Bereich zwischen der Ellenbeuge und dem Handgelenk, sodass zu jedem Messzeitpunkt und Arm ein Mittelwert für die Datenanalyse berechnet werden konnte. Nachfolgend wurde der rechte Unterarm mit einer ca.

haselnussgroßen Menge der pH 5 O/W Emulsion eingecremt, der linke Unterarm blieb unbehandelt und diente zur Kontrolle. Nach einer Stunde wurden erneut an beiden Armen die pH-Werte in der vorbeschriebenen Weise gemessen und der Vorgang aus Eincremen, Warten und Messen wurde weitere vier Mal wiederholt.

Um Veränderungen der pH-Mittelwerte durch die Alkalisierung und während der nachfolgenden Regenerationszeit festzustellen, wurde zur statistischen Auswertung eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung durchgeführt, wobei zwei Faktoren berücksichtigt wurden, und zwar zum einen die Applikation (eingecremter rechter vs. unbehandelter linker Arm) und zum anderen die Zeit (insgesamt sieben verschiedene Messzeitpunkte). Um einen genauen Vergleich zwischen der mit der pH 5 O/W Emulsion behandelten Haut und der unbehandelten Kontrollseite ziehen zu können, wurde zudem mit den Mittelwerten der einzelnen Messzeitpunkte ein t-Test durchgeführt, bei dem $p < 0.05$ als signifikant und $p \leq 0.001$ als hochsignifikant gewertet wurde.

Bei der zweiten Versuchsreihe sollte untersucht werden, ob die regelmäßige Anwendung der pH 5 O/W Emulsion einen stabilisierenden Effekt auf den pH_{ss} hat. Dafür wurden die Probandinnen dazu angehalten, über sieben Tage hinweg morgens und abends eine ca. haselnussgroße Menge der pH 5 O/W Emulsion auf ihren rechten volaren Unterarm aufzutragen. Der linke Unterarm sollte für diesen Zeitraum mit keiner Creme in Kontakt kommen, um als Kontrolle dienen zu können. Acht bis zehn Stunden nach der letzten Applikation wurde an beiden Armen der pH-Wert gemessen. Dabei wurden wie schon im ersten Experiment an beiden Armen drei verschiedene Stellen zwischen der Ellenbeuge und dem Handgelenk zur Erhebung der pH-Werte ausgewählt. Im Anschluss folgte ein dem Ablauf nach zur ersten Versuchsreihe identischer, jedoch nur fünf Minuten andauernder Waschvorgang. Die kürzere Waschzeit sollte (in dem Fall) einer - im Vergleich zum ersten Experiment, bei dem eine möglichst hohe Alkalisierung im Vordergrund stand - alltagsnäheren Hautbelastung Rechnung tragen. Abschließend wurden die pH-Messungen vom Anfang wiederholt. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden für jede Probandin und jede Messung erneut die Mittelwerte berechnet und ein t-Test durchgeführt. Ziel war es, die pH-Werte der regelmäßig mit der pH 5 O/W Emulsion behandelten Haut mit denen der unbehandelten Kontrollseite zu vergleichen. Dabei wurde ebenfalls $p < 0.05$ als signifikant und $p \leq 0.001$ als hochsignifikant gewertet.

1.3. Ergebnisse

Durch das Waschen der Haut mit Wasser und Seife kam es im ersten Experiment an beiden Armen zu einer deutlichen Erhöhung der pH-Werte. Während der darauf folgenden fünf Stunden, in denen die Regeneration der pH-Werte beobachtet wurde, ließ sich sowohl am linken als auch am rechten volaren Unterarm konstant eine Abnahme der Werte erkennen (**Abb. 2**). Die durchgeführte Varianzanalyse zeigte, dass die Veränderungen der pH-Werte nach der Alkalisierung an beiden Armen hochsignifikant waren, wobei die Abnahme der Werte an dem mit der pH 5 O/W Emulsion behandelten rechten Unterarm signifikant schneller verlief als die an dem unbehandelten linken Kontrollarm. Das bedeutet, dass der Faktor Applikation, das heißt die Unterscheidung zwischen eingecremter und nicht eingecremter Haut, einen signifikanten Effekt auf die Regenerationszeit der pH_{ss} -Werte hat. Aus dem t-Test ging hervor, dass drei, vier und fünf Stunden nach der Alkalisierung die pH_{ss} -Werte im Seitenvergleich der Arme signifikant unterschiedlich waren (**Abb. 1 u. 2**), wobei die niedrigeren Werte auf der Seite der mit der pH 5 O/W Emulsion behandelten Haut verzeichnet werden konnten.

Beim zweiten Experiment brachte der Vergleich der pH_{ss} -Werte des über sieben Tage mit der pH 5 O/W Emulsion behandelten rechten volaren Unterarms mit den Werten des zur Kontrolle dienenden unbehandelten linken volaren Unterarms im t-Test keinen signifikanten Unterschied zum Vorschein. Nachdem die Haut jedoch für fünf Minuten mit Wasser und Seife gewaschen worden war, ließen sich signifikant niedrigere pH-Werte auf Seite der eingecremten Haut im Vergleich zur nicht eingecremten Haut feststellen (**Abb. 3**).

1.4. Diskussion

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Regeneration des pH_{ss} - nach einer Alkalisierung der Haut - durch die regelmäßige Anwendung der pH 5 O/W Emulsion beschleunigt ablief. Die Applikation des untersuchten Hautpflegeproduktes führte dazu, die Zeit, in der sich die Haut außerhalb ihres optimalen pH-Bereichs befand, zu verkürzen. Wie eingangs erläutert, ist der physiologischer Weise saure pH-Wert für eine intakte und funktionell gesunde Haut, insbesondere in Bezug auf die epidermal Barrierefunktion, von essentieller Bedeutung [4–9]. Unter Berücksichtigung dieses Zusammenhangs kann die hier festgestellte Beschleunigung der Regeneration des pH_{ss} als vorteilhafte Wirkung der Emulsion betrachtet werden.

Neben diesem möglichen Nutzen scheint es bei regelmäßiger Anwendung der Emulsion auch zu einer Stabilisierung des pH_{ss} zu kommen. In den Untersuchungen der zweiten Versuchsreihe fanden sich im Anschluss an einen kurzen Waschvorgang signifikant niedrigere pH-Werte für die Hautareale, welche mit der pH 5 O/W Emulsion behandelt worden waren, als für die unbehandelten Kontrollareale. Es sieht so aus, als sei der pH_{ss} durch die Wirkung der Emulsion besser gegen alkalisierende Einflüsse geschützt.

In Hinblick auf eine Auswirkung auf das physiologisch normale pH-Niveau der Haut konnte im Rahmen dieser Arbeit kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Eine grundsätzliche Senkung der pH-Werte ließ sich durch die regelmäßige Applikation nicht feststellen. Im Vergleich lag der als normaler Grundwert anzunehmende pH-Wert der eingecremten Haut nur knapp unter dem der unbehandelten Haut. Im Vorfeld der einwöchigen Anwendung der pH 5 O/W Emulsion war keine vergleichende Messung an beiden Lokalisationen (rechter und linker volarer Unterarm) durchgeführt worden. Daher wurden die auf der nicht eingecremten Haut des linken Unterarms gemessenen Werte als das individuelle physiologische pH-Niveau der jeweiligen Probandin angenommen. Als Grundlage für die Annahme, dass es zwischen den beiden Körperstellen keinen signifikanten Unterschied der pH-Werte gibt, dienten uns sowohl die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe als auch entsprechende Ergebnisse aus zwei vorherigen Studien unserer Arbeitsgruppe sowie äquivalente Angaben in der einschlägigen Literatur [16–19]. Eine mögliche Erklärung für den geringen Effekt der pH 5 O/W Emulsion auf das physiologische normale pH-Niveau der Probandinnen ist, dass der Unterschied zwischen den pH-Werten mit 5,0 vs. 5,63 nicht ausreichend hoch war. Eventuell hätte eine signifikante Reduktion durch einen längeren Anwendungszeitraum erreicht werden können oder aber durch die Verwendung eines Hautpflegemittels mit deutlich niedrigerem pH-Wert [17, 20].

Die hier untersuchte pH 5 O/W Emulsion scheint insgesamt einen regenerierenden und stabilisierenden Effekt auf den pH_{ss} zu haben. Die Ergebnisse der beiden Versuchsreihen sprechen für einen Nutzen sowohl in Bezug auf eine kurzfristige Wirkung in Form einer beschleunigten Regeneration bei erhöhten pH-Werten als auch in Bezug auf eine langfristige Wirkung in Form eines Schutzes vor einer deutlichen pH-Wert-Erhöhung durch zum Teil unvermeidbare äußere Einflüsse. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit könnten für die Prävention und Therapie von Hauterkrankungen, welche mit erhöhten pH-Werten assoziiert werden, relevant sein. Es ist zum Beispiel denkbar, dass die Anwendung saurer Hautpflegeprodukte die Entwicklung pH-abhängiger Hautirritationen reduziert oder ihren Ausprägungsgrad vermindert. Weitere Forschung zu diesem Themenbereich könnte

betroffenen Patienten helfen und zu Veränderungen von mitunter ungünstigen Hygiene- und Hautpflegegewohnheiten führen. Eine Empfehlung bezüglich der Verwendung saurer Hautpflegeprodukte wurde bereits für ältere Menschen ausgesprochen, bei denen die Hautoberfläche häufig höhere pH-Werte aufweist [9, 11, 14, 21, 22]. Die Ausweitung oder Verallgemeinerung dieser Empfehlung sollte geprüft werden. Dazu sollten die Ergebnisse dieser Arbeit in umfangreicheren Studien mit einer größeren Anzahl an Probanden und über längere Beobachtungszeiträume hinweg verifiziert werden. Auch sollten weitere Produkte getestet und in vergleichenden Studien untersucht werden, inwiefern der pH-Wert oder die jeweilige Zusammensetzung der Inhaltsstoffe der entscheidende Faktor für die Wirkung auf den pH_{ss} ist.

1.5. Anhang

Abbildung 1

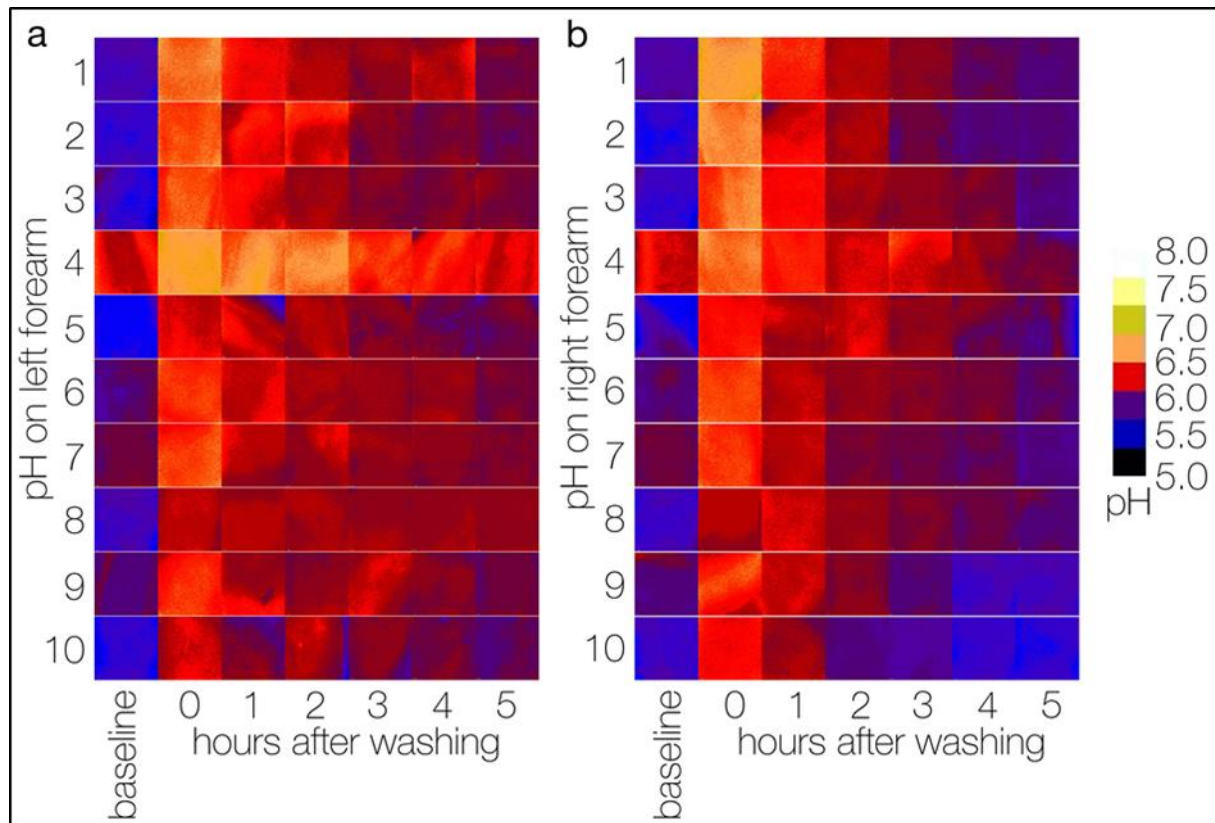


Abb. 1. Pseudofarbenbilder (100 x 100 Pixel) der pH-Wertverteilung aus den Messungen mittels 2D Lumineszenz Sensorfolien (Signale aufgezeichnet mit VisiSens PreSens GmbH und verarbeitet mit der Software VisiSens AnalytiCal 2 PreSens GmbH), zusammengestellt via Paint. (a) nicht eingecremter linker volarer Unterarm (b) eingecremter rechter volarer Unterarm, Anzahl der Probandinnen = 10, Alter = $25,2 \pm 2,7$ Jahre

Abbildung 2

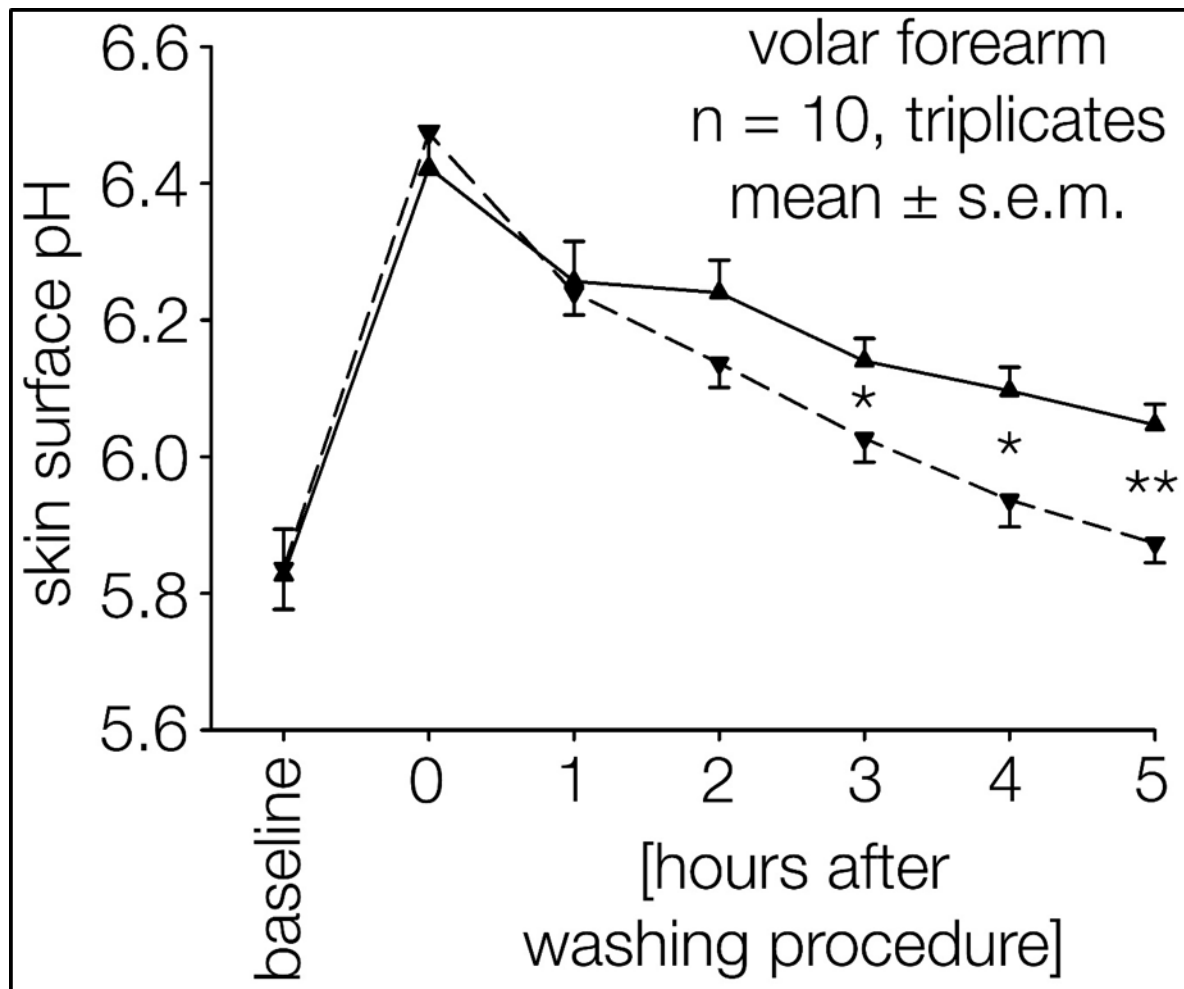
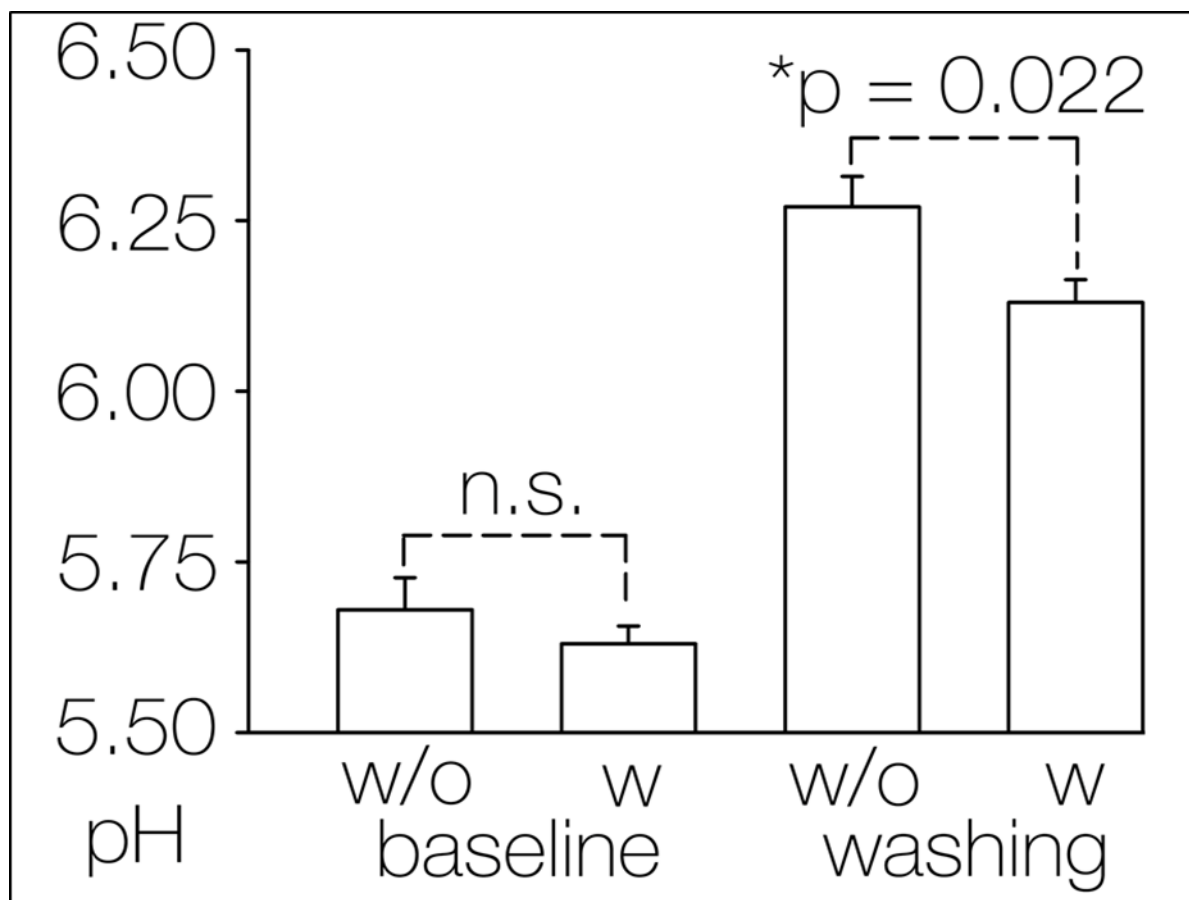


Abb. 2. Vergleich der Oberflächen-pH-Werte des nicht eingecremten linken volaren Unterarms (durchgezogene Linie) und des eingecremten rechten volaren Unterarms (gestrichelte Linie) von zehn gesunden weiblichen Probandinnen, vor und nach dem alkalisierenden Waschvorgang. Die Haut wurde für zwanzig Minuten mit Wasser und Seife gewaschen, anschließend wurde der rechte volare Unterarm nach jeder Messung mit der pH 5 O/W Emulsion eingecremt. Gemessen wurde über fünf Stunden. Nach drei, vier und fünf Stunden war der pH-Wert auf der eingecremten Hautseite signifikant niedriger als auf der nicht eingecremten Hautseite. Anzahl der Probandin = 10, Alter = 25.2 ± 2.7 Jahre, Mittelwerte aus drei Messwerten \pm Standardfehler, * $p < 0.05$ = signifikant, ** $p \leq 0.001$ = hoch signifikant, T-Test für abhängige Stichproben.

Abbildung 3



Vergleich der Oberflächen-pH-Werte des nicht eingecremten linken volaren Unterarms und des eingecremten rechten volaren Unterarms bevor und nachdem die Haut an beiden Armen für fünf Minuten mit Wasser und Seife gewaschen wurde. Im Vorfeld der Messungen hatten sich die Probandinnen über sieben Tage hinweg morgens und abends mit der pH 5 O/W Emulsion eingecremt. Während in Bezug auf die Basiswerte der Probandinnen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, zeigten sich auf Seiten des eingecremten rechten volaren Unterarms nach dem Waschvorgang signifikant niedriger Werte. Anzahl der Probandinnen = 10, Alter = $22,7 \pm 1,3$ Jahre, Mittelwerte \pm Standardfehler, w/o = without = ohne pH5 O/W Emulsion (nicht eingecremter linker volarer Unterarm), w = with = mit regelmäßiger einwöchiger Applikation der pH5 O/W Emulsion (eingecremter rechter volarer Unterarm), n.s. = nicht signifikant, * $p < 0.05$ = signifikant, T-Test für abhängige Stichproben.

1.6. Literatur

- 1 Behne MJ, Meyer JW, Hanson KM, Barry NP, Murata S, Crumrine D, Clegg RW, Gratton E, Holleran WM, Elias PM, Mauro TM: NHE1 regulates the stratum corneum permeability barrier homeostasis. Microenvironment acidification assessed with fluorescence lifetime imaging. *J Biol Chem* 2002; 277: 47399–406.
- 2 Öhman H, Vahlquist A: The pH gradient over the stratum corneum differs in X-linked recessive and autosomal dominant ichthyosis: a clue to the molecular origin of the "acid skin mantle"? *J Invest Dermatol* 1998; 111: 674–7.
- 3 Schade H MA: Der Säuremantel der Haut (nach Gaskettenmessung). *Klin Wochenschr* 1928; 7: 12–4.
- 4 Schreml S, Szeimies R-M, Karrer S, Heinlin J, Landthaler M, Babilas P: The impact of the pH value on skin integrity and cutaneous wound healing. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 373–8.
- 5 Fluhr JW, Kao J, Jain M, Ahn SK, Feingold KR, Elias PM: Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 44–51.
- 6 Schmid-Wendtner M-H, Korting HC: The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19: 296–302.
- 7 Hachem J-P, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM: pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 345–53.
- 8 Elias PM: Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 183–200.
- 9 Schreml S, Kemper M, Abels C.: Skin pH in the elderly and appropriate skin care. *Eur Med J Dermatol* 2014; 2: 86–94.
- 10 Ali SM, Yosipovitch G: Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 261–7.
- 11 Takagi Y, Kaneda K, Miyaki M, Matsuo K, Kawada H, Hosokawa H: The long-term use of soap does not affect the pH-maintenance mechanism of human skin. *Skin Res Technol* 2015; 21: 144–8.
- 12 Blaak J, Wohlfart R, Schürer NY: Treatment of Aged Skin with a pH 4 Skin Care Product Normalizes Increased Skin Surface pH and Improves Barrier Function: Results of a Pilot Study. *J Cosmet Dermatol Sci Appl* 2011; 01: 50–8.

- 13 Rippke F, Schreiner V, Schwanitz H-J: The acidic milieu of the horny layer: new findings on the physiology and pathophysiology of skin pH. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 261–72.
- 14 Schreml S, Meier RJ, Wolfbeis OS, Landthaler M, Szeimies R-M, Babilas P: 2D luminescence imaging of pH in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 2432–7.
- 15 Meier RJ, Schreml S, Wang X-d, Landthaler M, Babilas P, Wolfbeis OS: Simultaneous photographing of oxygen and pH in vivo using sensor films. *Angew Chem Int Ed Engl* 2011; 50: 10893–6.
- 16 Schreml S, Zeller V, Meier RJ, Korting HC, Behm B, Landthaler M, Babilas P: Impact of age and body site on adult female skin surface pH. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2012; 224: 66–71.
- 17 Behm B, Kemper M, Babilas P, Abels C, Schreml S: Impact of a Glycolic Acid-Containing pH 4 Water-in-Oil Emulsion on Skin pH. *Skin Pharmacol Physiol* 2015; 28: 290–5.
- 18 Blaak J, Kaup O, Hoppe W, Baron-Ruppert G, Langheim H, Staib P, Wohlfart R, Lüttje D, Schürer NY: A Long-Term Study to Evaluate Acidic Skin Care Treatment in Nursing Home Residents: Impact on Epidermal Barrier Function and Microflora in Aged Skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2015; 28: 269–79.
- 19 Voegeli D: The effect of washing and drying practices on skin barrier function. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2008; 35: 84–90.
- 20 Schreml S, Meier RJ, Albert MG, Seidl U, Zeller V, Behm B, Landthaler M, Abels C, Babilas P: The impact of 10% alpha-hydroxy acid emulsion on skin pH. *Skin Pharmacol Physiol* 2012; 25: 34–8.
- 21 Schreml S, Meier RJ, Kirschbaum M, Kong SC, Gehmert S, Felthaus O, Kuchler S, Sharpe JR, Woltje K, Weiss KT, Albert M, Seidl U, Schroder J, Morsczeck C, Prantl L, Duschl C, Pedersen SF, Gosau M, Berneburg M, Wolfbeis OS, Landthaler M, Babilas P: Luminescent dual sensors reveal extracellular pH-gradients and hypoxia on chronic wounds that disrupt epidermal repair. *Theranostics* 2014; 4: 721–35.
- 22 Blaak J, Dahnhardt D, Dahnhardt-Pfeiffer S, Bielfeldt S, Wilhelm K-P, Wohlfart R, Staib P: A plant oil-containing pH 4 emulsion improves epidermal barrier structure and enhances ceramide levels in aged skin. *Int J Cosmet Sci* 2017; 39: 284–91.

Impact of a pH 5 Oil-in-Water Emulsion on Skin Surface pH

Theresa Fürtjes^a Katharina T. Weiss^a Alexander Filbry^b Frank Rippke^b
Stephan Schreml^a

^aDepartment of Dermatology, University Medical Center Regensburg, Regensburg, and ^bBeiersdorf AG, Hamburg, Germany

Keywords

pH value · Human skin · Epidermal barrier · Acidification · Topical application

Abstract

Background: Human skin surface has a physiologically acidic pH (pH_{ss}). In cases of increased pH_{ss} , the acidity of the skin can be restored by topical formulations. We tested a pH 5 oil-in-water (O/W) emulsion for pH_{ss} regeneration and stabilization. **Methods:** We performed 2 experiments with 10 female study subjects in each. In both experiments, 2D imaging with luminescent sensor foils was used to determine pH_{ss} . Alkalization was reached by washing the volar forearm with a soap bar and warm running tap water for 20 min. Experiment 1: after defining the baseline pH_{ss} , we alkalinized the respective area and measured pH_{ss} over a duration of 5 h, while applying emulsion every hour. Experiment 2: study subjects used the emulsion twice daily for 1 week. Then, pH_{ss} was measured before and after 5 min of washing a treated and an untreated area on the volar forearm. **Results:** (1) 5 h after alkalization, the treated arm showed a significantly lower pH_{ss} than the untreated one (5.87 ± 0.03 vs. 6.05 ± 0.03); (2) after washing, the treated area had a significantly lower pH_{ss} than controls (6.13 ± 0.03 vs. 6.27 ± 0.05). **Conclusions:** The tested pH 5 O/W emulsion seems to improve regeneration and stabilization of pH_{ss} .

© 2017 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

It is known that the human skin surface has an acidic pH (pH_{ss}) and that there is a pH gradient within the stratum corneum (SC) reaching about neutral pH values in the deeper layers of the SC [1–4]. Different factors, such as the generation of free fatty acids [5], the expression of sodium/hydrogen exchanger isoform 1 (NHE1) in the epidermis [4, 6], and the production of urocanic acid from histidine in the SC [7], are known to contribute to the acidic pH_{ss} value of the human skin [8–10]. Acidic skin pH (pH_{ss} and pH_{sc}) is important for antimicrobial defense as well as for maintaining epidermal barrier homeostasis and SC integrity [5, 11–14].

pH_{ss} can, however, be altered by multiple factors. For example, alkalization of the skin surface can be caused by endogenous and exogenous factors, such as sweat, sebum, occlusive dressings, cleansers, particular soap bars, and alkaline skin care products [14, 15]. Fluhr et al. [5] and Ananthapadmanabhan et al. [16] showed that increased pH_{ss} affects epidermal barrier function and SC integrity/cohesion. Therefore, it is not surprising that many cutaneous diseases (e.g., atopic dermatitis, acne, ichthyosis, and mycotic infections) seem to be associated with an increased pH_{ss} [14, 17, 18]. These findings have led to the development of acidic skin care products. Several target groups that may profit from these products in particular

KARGER

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/spp

© 2017 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Karger
Open access

This article is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND) (<http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>). Usage and distribution for commercial purposes as well as any distribution of modified material requires written permission.

Stephan Schreml, MD
Department of Dermatology, University Medical Center Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
DE-93053 Regensburg (Germany)
E-Mail stephan@schreml.de

have been defined in other studies (e.g., elderly, patients with atopic dermatitis, diabetics) [14, 15, 19–22]. Prior research of our study group examined the effect of a pH 4 water-in-oil (W/O) emulsion as well as a 10% α -hydroxy acid O/W emulsion on pH_{ss} and pH_{sc} in healthy subjects and diabetics [19, 23].

In everyday life, the skin is regularly stressed by exterior influences, such as showering, cleaning, or sports (sweat), leading to increased pH_{ss} values that only slowly decrease to physiological levels. Faster regeneration as well as a higher resistance of the skin pH to external influences may be advantageous for epidermal barrier function. Therefore, the current study examined the effectiveness of an acidic oil-in-water emulsion (pH 5 O/W emulsion).

Materials and Methods

pH Imaging

Luminescent 2D imaging of pH_{ss} was done via RGB imaging [24]. pH sensor foils (SF-HP5R; PreSens GmbH, Regensburg, Germany) were preconditioned in Ringer solution (Merck, Germany) for at least 5 min prior to use. Sensors were gently applied to the skin surfaces and allowed to slowly adapt by adhesion forces. Signals were recorded with a luminescence pH imaging system (VisiSens; PreSens GmbH). The system records luminescence signals in the RGB color space. We developed this method in previous works [24]. The pH sensors were calibrated using 6 different PBS buffers (Merck, Germany) ranging from pH 5 to pH 7.3. Buffers were put into the wells of the calibration helper plate (CP-HP5R; PreSens GmbH). The imaging software (VisiSens Analytical 2; PreSens GmbH) was used to acquire the images of the pH optodes and to compute the quantitative maps from the raw sensor response images. Recorded data results in pseudocolor images of the 2D pH distribution (Fig. 1). Regions of interest (ROI; 100 \times 100 pixels) in the images were chosen and used for calculating mean pH values.

Cosmeceutical Formulation

The pH 5 O/W emulsion we used for the study (Eucerin® pH5 Lotion; Beiersdorf AG, Hamburg, Germany) contained the following: aqua, cetyl palmitate, glycerin, paraffinum liquidum, panthenol, cetyl alcohol, polybutene, sorbitan stearate, aluminum starch octenylsuccinate, tocopheryl acetate, sodium citrate, citric acid, carbomer, dimethicone, phenoxyethanol, pentylene glycol, ethylhexylglycerin, parfum, benzyl alcohol, limonene, linalool, butylphenyl methylpropional, hexyl cinnamal, alpha-isomethyl ionone, and benzyl salicylate. To alkalize the skin in our clinical trials, we used a commercial soap (Balea® Savona Creme Seife Milch & Honig, Seifenstück, 150 g; DM-Drogerie Markt GmbH & Co. KG) containing the following: sodium talloate, sodium cocoate, aqua, glycerin, hydrogenated coconut acid, parfum, mel, whole dry milk, tetrasodium etidronate, tetrasodium EDTA, sodium chloride, benzyl alcohol, hexyl cinnamal, limonene, and CI 77891.

Study Subjects

Healthy female volunteers ($n = 20$, age 23.9 ± 2.5 years, mean \pm SD) with Fitzpatrick phototype I ($n = 4$), II ($n = 9$), or III ($n = 7$) participated in the study. The volunteers, all aged between 20 and 30 years, did not have any skin disorders in the past or at the time of measurement. The first experiment was carried out between December 2015 and January 2016, and the second experiment between March 2016 and June 2016. We recruited 10 study subjects for the first experiment and looked for 10 new volunteers for the second one. Written informed consent was obtained prior to the study. The participants did not exercise, wash, or apply any lotions to their volar forearms within 24 h prior to measurements.

Experiments

Experiment 1: Impact of a pH5 O/W Emulsion on pH_{ss} after Alkalization

Subjects ($n = 10$, age 25.2 ± 2.7 years) washed both of their volar forearms with running tap water ($37\text{--}39^\circ\text{C}$) and a soap bar for 20 min to alkalize the skin. As a first step, they wetted their volar forearms for 15 s under the running tap water and then foamed the soap bar in their hands for another 15 s. Afterwards, they rubbed both arms alternately for 1 min with their hands before washing the soap off again. The described steps were repeated until 20 min were over. Fresh paper towels were used to dry off the arms after the washing procedure. The volunteers were briefed to gently pat and not rub their arms with the paper towels. Before and after this procedure, pH_{ss} was measured on 3 different spots per arm. Subsequently, pH 5 O/W emulsion was applied to the right volar forearm. One hour after application, pH_{ss} was measured again in the same way on both arms (treated and untreated side). This process of measuring, treatment, and measuring again was repeated 4 more times.

Experiment 2: Long-Term Impact of a pH5 O/W Emulsion on pH_{ss}

Subjects ($n = 10$, age 22.7 ± 1.3 years) applied the pH 5 O/W emulsion to their right volar forearm twice daily, in the morning and in the evening, over a period of 7 days. The left arm stayed untreated and served as control. The study subjects were instructed to apply the emulsion (amount approximately the size of a hazelnut) on the whole right volar forearm, from the elbow to the wrist. The experiment always started with the first application in the evening (day 1) and ended with the last application in the morning (day 8), approximately 8–10 h prior to measurements. At the beginning, baseline pH_{ss} was measured on 3 different spots of both volar forearms. Subsequently, the arms were washed for 5 min in the same way as described in the first experiment with running tap water and a soap bar. Afterwards, pH_{ss} was measured again.

Statistics

Impact of a pH5 O/W Emulsion on pH_{ss} after Alkalization

Mean values were calculated for every subject and each measurement, resulting in 14 values per subject (7 measurements on both arms). These values were entered into a repeated-measures 2-way ANOVA to determine changes over time; the 2 factors were condition (left vs. right arm, respectively, untreated vs. treated) and time (baseline, after alkalization, after 1–5 h). Furthermore, the mean values for each time of measurement were calculated and

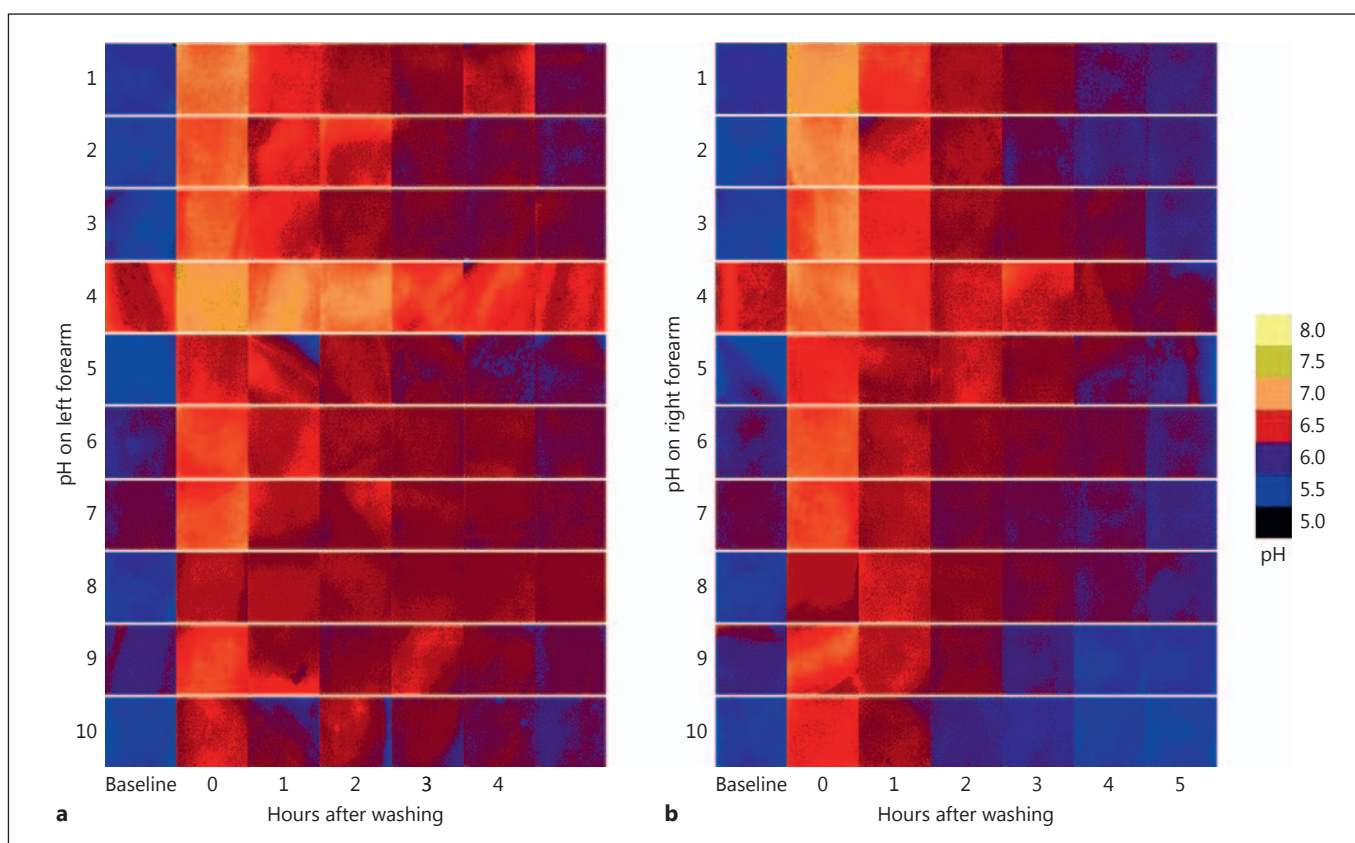


Fig. 1. Impact of a pH 5 O/W emulsion on skin surface pH (pH_{ss}). Pseudocolor images (100×100 pixels) of pH_{ss} 2D luminescent sensor foil measurements recorded with the imaging system VisiSens (PreSens GmbH) and processed with the imaging software VisiSens AnalytiCal 2 (PreSens GmbH). **a** Untreated left volar forearm ($n = 10$, age 25.2 ± 2.7 years). **b** Treated right volar forearm ($n = 10$, age 25.2 ± 2.7 years).

entered into t tests to specifically analyze the difference between values on the treated versus the untreated arm. We considered $p < 0.05$ to be significant and $p \leq 0.001$ to be highly significant.

Long-Term Impact of a pH5 O/W Emulsion on pH_{ss}

Again, the mean values were calculated for every subject and measurement, resulting in 4 values per subject (measurements before and after washing on both arms). These values were entered into t tests to compare mean pH_{ss} on the treated versus the untreated arm before and after alkalization. We considered $p < 0.05$ to be significant and $p \leq 0.001$ to be highly significant.

Results

Impact of a pH 5 O/W Emulsion on pH_{ss} after Alkalization

Due to the washing procedure, pH_{ss} increased from 5.83 ± 0.21 to 6.43 ± 0.19 (left volar forearm, mean \pm SEM) and from 5.85 ± 0.20 to 6.47 ± 0.21 (right volar

forearm). During the 5-h observational period, the 2 values (pH_{ss} on the treated right volar forearm vs. pH_{ss} on the untreated left volar forearm) constantly decreased (Fig. 2). The 2-way repeated-measures ANOVA shows that this change in pH_{ss} during the 5-h period is highly significant on both arms ($F = 59.97$, $p \leq 0.01$). It also shows that the condition (treated vs. untreated) had a significant effect on the regeneration of pH_{ss} ($F = 8.17$, $p = 0.02$), i.e., pH_{ss} on the treated arm decreased significantly more quickly than that on the untreated arm. The interaction of time and condition was also found to be highly significant ($F = 9.48$, $p \leq 0.001$). The t tests revealed significant differences for pH_{ss} values on the treated versus the untreated arm for the measurements after 3 h ($p = 0.030$), 4 h ($p = 0.007$), and 5 h ($p \leq 0.001$) (Fig. 1, 2). Thus, 3, 4 and 5 h after alkalization, pH_{ss} values on the treated arm were significantly lower than those on the untreated arm.

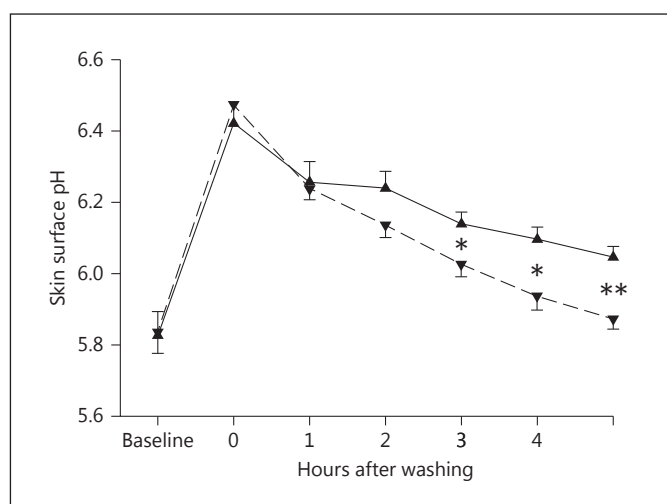


Fig. 2. Short-term effect of pH 5 O/W emulsion on skin surface pH (pH_{ss}). Comparison: pH_{ss} of the untreated left (continuous line) and the treated right (dashed line) volar forearm of 10 healthy female volunteers before and during 5 h hours after washing both arms for 20 min with water and soap and applying pH 5 O/W emulsion to the right volar forearm every hour after the measurement. On the treated right volar forearm, pH_{ss} was significantly lower at 3, 4, and 5 h compared to pH_{ss} values on the untreated left volar forearm ($n = 10$, age 25.2 ± 2.7 years, triplicates, mean \pm SEM). * $p < 0.05$, ** $p \leq 0.001$, t test.

Long-Term Impact of a pH 5 O/W Emulsion on pH_{ss}

After 7 days of treatment, no significant difference in baseline pH_{ss} was found on the treated arm compared to the untreated one (5.63 ± 0.03 vs. 5.68 ± 0.05). However, after washing the skin with water and soap, a significantly lower mean pH_{ss} could be observed on the treated volar forearm (6.13 ± 0.03) in contrast to the untreated arm (6.27 ± 0.05) (Fig. 3). This difference was found to be significant ($p = 0.022$).

Discussion

In the present study, we have shown that pH_{ss} regeneration after alkalization was accelerated by regular application of the pH 5 O/W emulsion. Thus, the tested lotion contributes to reducing the time span in which pH_{ss} is above its optimal range. This might be beneficial as the functionality of human skin (e.g., antimicrobial defense, permeability barrier homeostasis, and SC cohesion/integrity) seems to depend on an acidic skin pH [1, 5, 13, 14]. Bathing, showering, the use of alkaline cleansers (e.g., soap), or sweating lead to increased pH_{ss} [20, 25–27]. The

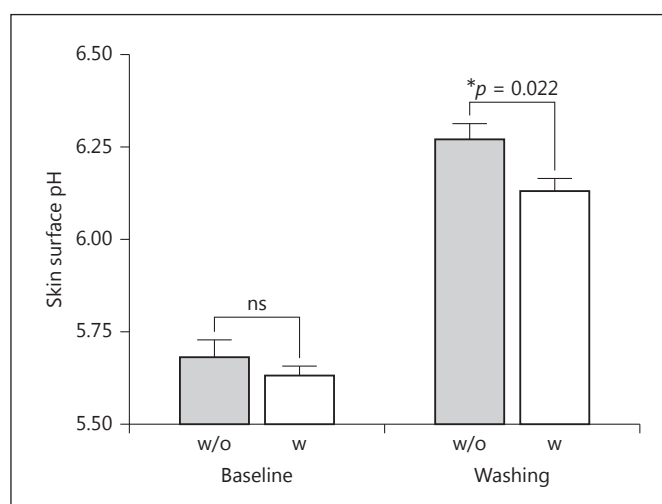


Fig. 3. Long-term effect of pH 5 O/W emulsion on skin surface pH (pH_{ss}). Comparison: pH_{ss} on the untreated left and the treated right volar forearm before and after 5 min of washing the skin with water and soap. Previously to the measurement, the volunteers had used pH 5 O/W emulsion twice a day for 1 week. Approximately 8–10 h passed between the last application (the same morning) and the measurements, depending on the daily routine of the study subjects. While there was no significant difference in the pH_{ss} baseline values, a significant difference could be observed after the washing procedure, when pH_{ss} was significantly lower on the treated right volar forearm than on the respectively untreated left volar forearm ($n = 10$, age 22.7 ± 1.3 years, triplicates, mean \pm SEM). w/o, without pH5 O/W emulsion (untreated left volar forearm); w, with the application of pH 5 O/W emulsion twice a day for 1 week (treated right volar forearm); ns, no significant difference could be found. * $p < 0.05$, t test.

time needed for pH_{ss} regeneration after alkalization is between hours and days according to the respective literature [10, 13, 26, 28].

In our study, pH_{ss} on the treated arm recovered quicker than that on the untreated arm, indicating a beneficial effect of pH 5 O/W emulsion in terms of pH_{ss} recovery after alkalization. Furthermore, we found that pH_{ss} was significantly lower after the washing/alkalization process in an area which was regularly treated compared to an untreated control area. Thus, the used pH 5 O/W emulsion seems to have a stabilizing effect on the physiological human pH_{ss} . These findings highlight the benefits of the tested pH 5 O/W emulsion not only for short-term recovery after alkalization, but also in the long run as a method to reduce the effects of alkalization on the skin.

With regard to an influence of the pH 5 O/W emulsion on baseline pH_{ss} , we did not find a significant difference between the treated and untreated side. After regular ap-

plication of the pH 5 O/W emulsion, the baseline pH_{ss} on the treated forearm was only slightly more acid when compared to the untreated forearm. The values measured on the untreated forearm serve as general baseline values for the respective study subjects as we did not measure baseline values on both arms before the start of the application period. In the literature [29–32] as well as in our own first experiment, we found that there is no significant difference between the baseline pH_{ss} of different body sites, which is why we did not carry out further measurements.

The lacking significant difference between the baseline pH_{ss} on the treated and untreated arm after 7 days of application is not surprising as the pH value of the tested pH 5 O/W emulsion was only slightly below the general baseline pH_{ss} of the volunteers (5.0 vs. 5.68). A significant reduction of the baseline pH_{ss} could potentially be achieved by a longer application period or an O/W emulsion with a more acidic pH, like in previous studies [22, 23].

The results of this study could play a role in the prevention and/or therapy of cutaneous diseases, which have been linked to elevated pH_{ss} values [14, 17, 18]. Possibly, the use of acidic toiletries can prevent the development of pH_{ss}-associated skin irritations, e.g., in patients suffering from eczema. More research addressing this topic may help affected patients and promote changes in skin hygiene and skin care behavior. For the elderly, who are also known to have elevated pH_{ss} values and often suffer from

dry skin, acidic toiletries have already been recommended in the past [15, 19, 21, 22, 33].

In summary, the tested pH 5 O/W emulsion helps to stabilize pH_{ss}, which could be essential for the integrity and the barrier function of intact human skin.

In order to give a more precise recommendation about the general use of acidic skin care products, our findings need to be verified with further products and a larger sample size as well as an observation over a longer period of time. The question of which ingredient of the product is the crucial factor for its effect on pH_{ss} must be answered in further comparative studies with different emulsions of the same pH. Our test regimen with 2D luminescent sensor foils may also serve as an approach for other groups with similar questions.

Statement of Ethics

The experiments were conducted in accordance with the sixth revision (Seoul, Korea, 2008) of the Declaration of Helsinki (1964), and the local ethics committee gave approval (No. 06/171: 2007). Written informed consent was obtained from the participants prior to the study.

Disclosure Statement

This work was supported by Beiersdorf AG, Hamburg, Germany. The authors A.F. and F.R. are employees of Beiersdorf AG, Hamburg, Germany.

References

- Lambers H, Piessens S, Bloem A, Pronk H, Finkel P: Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *Int J Cosmet Sci* 2006;28:359–370.
- Schreml S, Meier RJ, Wolfbeis OS, Landthaler M, Szeimies R-M, Babilas P: 2D luminescence imaging of pH in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:2432–2437.
- Öhman H, Vahlquist A: In vivo studies concerning a pH gradient in human stratum corneum and upper epidermis. *Acta Derm Venerol* 1994;74:375–379.
- Behne MJ, Meyer JW, Hanson KM, Barry NP, Murata S, Crumrine D, Clegg RW, Gratton E, Holleran WM, Elias PM, Mauro TM: NHE1 regulates the stratum corneum permeability barrier homeostasis. Microenvironment acidification assessed with fluorescence lifetime imaging. *J Biol Chem* 2002;277:47399–47406.
- Fluhr JW, Kao J, Jain M, Ahn SK, Feingold KR, Elias PM: Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J Invest Dermatol* 2001;117:44–51.
- Haverkamp S, Heider J, Weiss KT, Bernburg M, Karrer S, Schreml S, Haubner F, Ettl T, Schreml J, Hedtrich S, Susskind-Schwendi M von, Dissemond J: NHE1 expression at wound margins increases time-dependently during physiological healing. *Exp Dermatol* 2017;26:124–126.
- Krien PM, Kermici M: Evidence for the existence of a self-regulated enzymatic process within the human stratum corneum -an unexpected role for urocanic acid. *J Invest Dermatol* 2000;115:414–420.
- Fluhr JW, Elias PM: stratum corneum pH: formation and function of the “acid mantle”. *Exog Dermatol* 2002;1:163–175.
- Öhman H, Vahlquist A: The pH gradient over the stratum corneum differs in X-linked recessive and autosomal dominant ichthyosis: a clue to the molecular origin of the “acid skin mantle”? *J Invest Dermatol* 1998;111:674–677.
- Takagi Y, Kaneda K, Miyaki M, Matsuo K, Kawada H, Hosokawa H: The long-term use of soap does not affect the pH-maintenance mechanism of human skin. *Skin Res Technol* 2015;21:144–148.
- Elias PM: Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005;125:183–200.
- Schreml S, Szeimies R-M, Karrer S, Heinlin J, Landthaler M, Babilas P: The impact of the pH value on skin integrity and cutaneous wound healing. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010;24:373–378.
- Hachem J-P, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM: pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol* 2003;121:345–353.
- Schmid-Wendtner M-H, Korting HC: The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19:296–302.

- 15 Schreml S, Kemper M, Abels C: Skin pH in the elderly and appropriate skin care. *Eur Med J Dermatol* 2014;86–94.
- 16 Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K, Misra M, Meyer F: Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther* 2004;17(suppl 1):16–25.
- 17 Rippke F, Schreiner V, Schwanitz H-J: The acidic milieu of the horny layer: new findings on the physiology and pathophysiology of skin pH. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:261–272.
- 18 Wilhelm KP, Maibach HI: Factors predisposing to cutaneous irritation. *Dermatol Clin* 1990;8:17–22.
- 19 Behm B, Kemper M, Babilas P, Abels C, Schreml S: Impact of a glycolic acid-containing pH 4 water-in-oil emulsion on skin pH. *Skin Pharmacol Physiol* 2015;28:290–295.
- 20 Ali SM, Yosipovitch G: Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol* 2013;93:261–267.
- 21 Blaak J, Wohlfart R, Schürer NY: Treatment of aged skin with a pH 4 skin care product normalizes increased skin surface pH and improves barrier function: results of a pilot study. *J Cosmet Dermatol Sci Appl* 2011;01:50–58.
- 22 Blaak J, Kaup O, Hoppe W, Baron-Ruppert G, Langheim H, Staib P, Wohlfart R, Lüttje D, Schürer NY: A long-term study to evaluate acidic skin care treatment in nursing home residents: impact on epidermal barrier function and microflora in aged skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2015;28:269–279.
- 23 Schreml S, Meier RJ, Albert MG, Seidl U, Zeller V, Behm B, Landthaler M, Abels C, Babilas P: The impact of 10% alpha-hydroxy acid emulsion on skin pH. *Skin Pharmacol Physiol* 2012;25:34–38.
- 24 Meier RJ, Schreml S, Wang X-D, Landthaler M, Babilas P, Wolfbeis OS: Simultaneous photographing of oxygen and pH in vivo using sensor films. *Angew Chem Int Ed Engl* 2011;50:10893–10896.
- 25 Voegeli D: The effect of washing and drying practices on skin barrier function. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2008;35:84–90.
- 26 Gfatter R, Hackl P, Braun F: Effects of soap and detergents on skin surface pH, stratum corneum hydration and fat content in infants. *Dermatology* 1997;195:258–262.
- 27 Luebberding S, Kolbe L, Kerscher M: Influence of sportive activity on skin barrier function: a quantitative evaluation of 60 athletes. *Int J Dermatol* 2013;52:745–749.
- 28 Korting HC, Hübner K, Greiner K, Hamm G, Braun-Falco O: Differences in the skin surface pH and bacterial microflora due to the long-term application of synthetic detergent preparations of pH 5.5 and pH 7.0. Results of a crossover trial in healthy volunteers. *Acta Derm Venereol* 1990;70:429–431.
- 29 Schreml S, Zeller V, Meier RJ, Korting HC, Behm B, Landthaler M, Babilas P: Impact of age and body site on adult female skin surface pH. *Dermatology* 2012;224:66–71.
- 30 Williams S, Davids M, Reuther T, Kraus D, Kerscher M: Gender difference of in vivo skin surface pH in the axilla and the effect of a standardized washing procedure with tap water. *Skin Pharmacol Physiol* 2005;18:247–252.
- 31 Fluhr JW, Dickel H, Kuss O, Weyher I, Diepgen TL, Berardesca E: Impact of anatomical location on barrier recovery, surface pH and stratum corneum hydration after acute barrier disruption. *Br J Dermatol* 2002;146:770–776.
- 32 Ehlers C, Ivens UI, Moller ML, Senderovitz T, Serup J: Females have lower skin surface pH than men. A study on the surface of gender, forearm site variation, right/left difference and time of the day on the skin surface pH. *Skin Res Technol* 2001;7:90–94.
- 33 Blaak J, Dahnhardt D, Dahnhardt-Pfeiffer S, Bielfeldt S, Wilhelm K-P, Wohlfart R, Staib P: A plant oil-containing pH 4 emulsion improves epidermal barrier structure and enhances ceramide levels in aged skin. *Int J Cosmet Sci* 2017;39:284–291.

3. Danksagung

Ich möchte die Gelegenheit nutzen und mich an erster Stelle ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. Stephan Schreml für die Überlassung des spannenden Dissertationsthemas und die hervorragende Betreuung bei der Durchführung dieser klinischen Studie und der sich anschließenden Publikation bedanken. Die Zuversicht und positive Unterstützung, die ich von Anfang an erfahren habe, und die zahlreichen Gespräche und guten Ratschläge haben mich immer motiviert und waren mir eine große Hilfe!

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank Frau Dr. med. Katharina Weiß, die mich in der Anfangszeit, bei der experimentellen Konzeption der Studie, aber auch darüber hinaus jederzeit engagiert unterstützt und mir mit Rat und Tat bei der Durchführung der Studie zur Seite gestanden hat.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Robert Meier für die Einführung in die Messmethode, die wiederholte Bereitstellung von Materialien wie Kalibrierungsplatten und Sensorfolien etc. sowie seine allgemeine Unterstützung bei technischen Fragen.

Zuletzt möchte ich allen Probandinnen danken, denn ohne ihre freiwillige Teilnahme an der Studie, die zum Teil mit einem erheblichen Zeitaufwand einherging, hätte ich meine Dissertation nicht realisieren können. Für diese Unterstützung bin ich jeder einzelnen von ihnen überaus dankbar!